



TITLE:

Cephalothinの血清中濃度ならびに尿中排泄 -3g点滴静注について-

AUTHOR(S):

大井, 好忠; 川畠, 尚志; 後藤, 俊弘; 小畠, 道夫; 岡元, 健一郎

CITATION:

大井, 好忠 ...[et al]. Cephalothinの血清中濃度ならびに尿中排泄 -3g点滴静注について-. 泌尿器科紀要 1979, 25(2): 203-209

ISSUE DATE:

1979-02

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/122379>

RIGHT:

Cephalothin の血清中濃度ならびに尿中排泄

— 3 g 点滴静注について —

鹿児島大学医学部泌尿器科学教室（主任：岡元健一郎教授）

大 井 好 忠
川 畠 尚 志
後 藤 俊 弘
小 畠 道 夫
岡 元 健 一 郎SERUM LEVEL AND URINARY EXCRETION OF CEPHALOTHIN
— A STUDY OF DRIP INFUSION OF THREE GRAMS —

Yoshitada OHI, Takashi KAWABATA, Toshihiro GOTO,

Michio OBATA and Kenichiro OKAMOTO

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University

(Director: Prof. Kenichiro Okamoto)

Six cases of healthy adult volunteer were employed for the study and divided into two groups. Three grams of cephalothin dissolved in 100 ml of sterile saline for injection was given to the one group by 1 hour drip infusion. The other was given 3 g of cephalothin dissolved in 500 ml of the saline by 2 hours drip infusion. Serum level and urinary excretion of the drug were measured by thin layer cup method using *Bacillus subtilis* ATCC 6633 as a test strain.

A peak of serum level obtained by 1 hour drip infusion reached higher than that obtained by 2 hours infusion.

Area under the plasma concentration time curve obtained by 1 hour drip infusion seemed to be wider than that by 2 hours infusion at 50 µg/ml.

Urinary excretion rate up to 6 hours after the injection was 78.9% and 76.9% respectively. However, the rate up to 2 hours was higher in the group injected for 1 hour than 2 hours.

Neither adverse side effect nor abnormal laboratory data was noticed after the administration of 3 g of cephalothin.

緒 言

Cephalothin (CET) は1962年開発され¹⁾, 1966年第13回日本化学療法学会でシンポジウム²⁾に取り上げられて以来, わが国においても日常診療に慣用され, 感染症治療に大きな役割を果している. CET は現在使用されている cephalosporin 剤の中では血中濃度半減期が短く, 腎毒性が少ないことが特徴であり, そのため腎障害時においてもかなり大量に投与でき

る³⁾. 尿路感染症から分離されるグラム陰性桿菌の頻度はますます増加の傾向にあり⁴⁾, 最近の尿路感染症にたいする CET の感受性は低下の傾向を示し, その MIC のピークは *E. coli* にたいして, 複雑性尿路感染症から分離された菌株では10⁶/ml 接種で12.5 µg/ml, 10⁸/ml 接種では50 µg/ml^{5,6)} となっている. 一方難治性感染症にたいして抗生剤の大量投与がおこなわれている⁷⁾. 一般的には大量療法は penicillin 系抗生剤である SB-PC, CB-PC でおこなわれているが⁸⁾, cepha-

losporin 剤でこのような大量使用の必要はない。CET は通常 1 回 1~2g, 1 日 2~3 回使用されているので、現状において 1 日最高使用量は 6g と考えられる。CET 2g 点滴静注の吸収・排泄についてはよく検討されている⁹⁾。今回 CET (注射用トリセロシン) 3g 点滴静注時の吸収・排泄について検討したので報告する。

実験材料ならびに実験方法

健康成人 volunteer 6 名を対象とし 1 群 3 名として 2 群に群別した。1 群は CET 3g を 100ml の生理食塩水に溶解し、1 時間かけて点滴静注し、他の群では 500ml に溶解し 2 時間かけて点滴静注した。点滴開始後 15 分, 30 分, 1, 2, 3, 4, 6 時間後に採血し、2 時間おきに 6 時間まで採尿した。尿量は ml まで正確に測定し、その 1 部を検体とした。

CET の純末を 1/15M PBS pH7.0 で溶解後 Monitrol-I 血清 (米国デイド社) で倍数希釈し 800 µg/ml から 12 段階希釈液を血清中濃度測定用標準液とし、尿中濃度測定用には 12,800 µg/ml から 0.39 µg/ml まで PBS で希釈液を作成した。検定菌には *B. subtilis* ATCC6633 株を用い、薄層カップ法で測定した。4 時間水室においたのち 37°C で培養し、18 時間後に判定した。

本実験の対象とした volunteer は予め末梢血, GOT, GPT, Al-P, ZTT, TTT, 尿素窒素, クレアチニン, 検尿結果に異常がないことが確認され、本実験終了後 1 週間目と同じ項目について同一施設で血液生化学的測定をおこなった。

実験成績

1. 標準曲線

阻止円が二重円を呈したものがあつたが、すべて外円の直径を測定した。Fig. 1 のごとく血清希釈の回帰直線 $\log y = 0.64x - 1.07$ であり、PBS 希釈のものは $\log y = 1.11x - 3.77$ となった。

2. 血清中濃度

Table 1, Fig. 2 のごとく、CET 3g を 100ml の生理食塩水に溶解して 1 時間で点滴静注した場合、3 例平均で 15 分後の血清中濃度は $53.6 \pm 15.3 \mu\text{g/ml}$ であり、点滴終了まで 30 分値は $67.1 \pm 10.0 \mu\text{g/ml}$, 1 時間値は $88.0 \pm 45.1 \mu\text{g/ml}$ であり、やや漸増の血清中濃度を示したが、2 時間以後の血清中濃度はかなり急速に低下し、6 時間後には $0.4 \pm 0.2 \mu\text{g/ml}$ となった。

CET 3g を生理食塩水 500ml に溶解して 2 時間かけて点滴静注した場合には、3 例の平均値で 15 分後 $50.0 \pm 12.7 \mu\text{g/ml}$, 30 分後 $58.3 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$, 1 時間後 $60.5 \pm 5.4 \mu\text{g/ml}$, 2 時間後 $45.3 \pm 7.3 \mu\text{g/ml}$ とほぼ均等な血清中濃度が持続できたが、3 時間後には $11.0 \pm 4.5 \mu\text{g/ml}$ となり、4, 6 時間後には 1 時間点滴静注群と同様の減衰を示した。

3. 血清中濃度測定結果の解析

2 群の投与方法における CET 3g 点滴静注によって測定された血清中濃度の AUC (area under the plasma concentration time curve) を測定した。算出法には台形法と重量法を用いた。Fig. 3, Table 2, 3 に示すように、6 時間までの血清中濃度の AUC は実測値、理論値は 1, 2 時間点滴静注群の間に有意差は

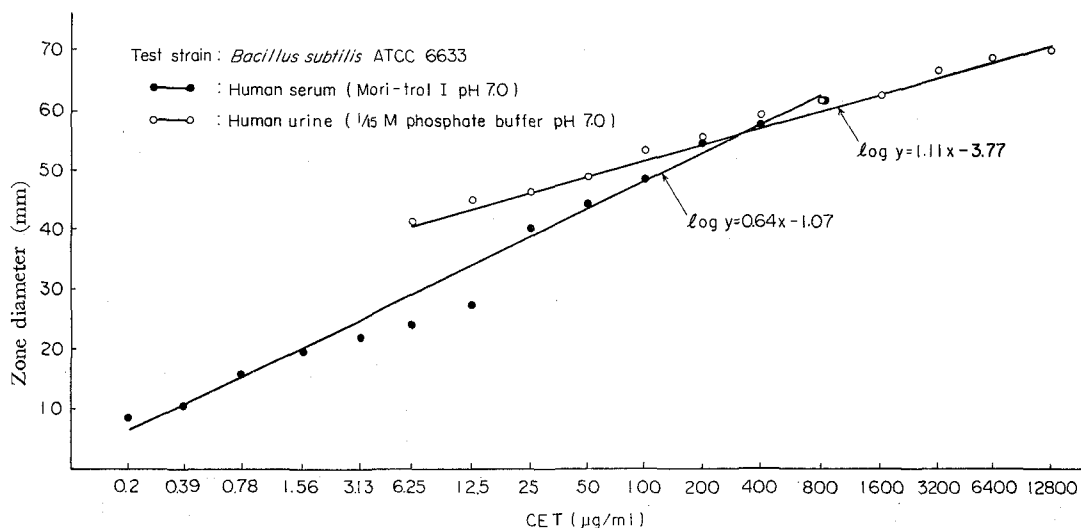


Fig. 1.

Table 1. Serum level of 3 g of cephalothin by drip infusion

Dosage	No.	Age	Sex	B.W. (kg)	$\mu\text{g/ml}$						
					1/4 h	1/2 h	1 h	2 h	3 h	4 h	6 h
3 g	1	38	M	64	66.6	57.4	139.8	23.6	23.6	7.2	0.6
1 h, di	2	34	M	67	36.8	66.6	57.4	15.1	1.1	0.4	0.4
100ml	3	31	M	74	57.4	77.3	66.7	9.7	0.9	0.4	0.2
Mean \pm S.D.					53.6 \pm 15.3	67.1 \pm 10.0	88.0 \pm 45.1	16.1 \pm 7.0	8.5 \pm 13.0	2.7 \pm 3.9	0.4 \pm 0.2
3 g	4	36	M	51.5	42.7	57.4	66.7	49.5	15.1	1.2	0.4
2 h, di	5	35	M	53.5	42.7	58.3	57.4	36.8	6.2	0.6	0.4
500ml	6	27	M	56	64.7	59.2	57.4	49.5	11.6	6.4	0
Mean \pm S.D.					50 \pm 12.7	58.3 \pm 0.9	60.5 \pm 5.4	45.3 \pm 7.3	11.0 \pm 4.5	2.7 \pm 3.2	0.3 \pm 0.2

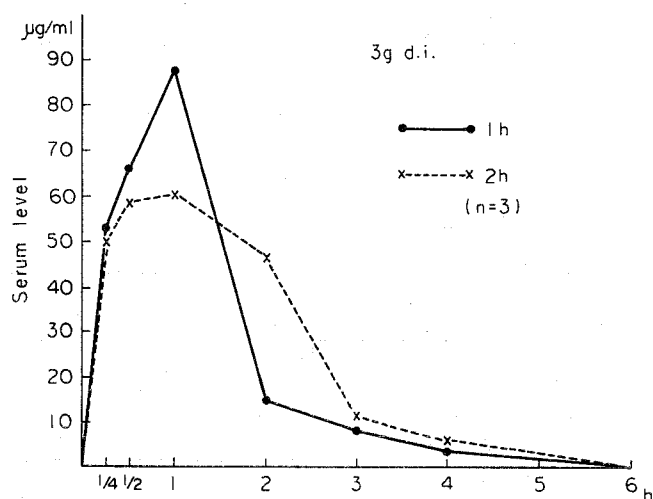


Fig. 2. Serum level of CET

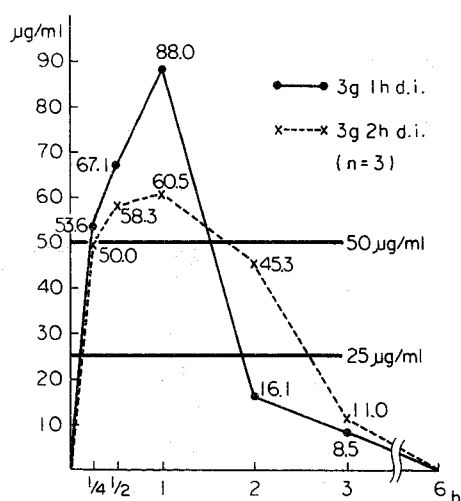


Fig. 3. Correlation between serum level of CET and area under the plasma concentration time curve

Table 2. AUC calculated by measured serum level

	AUC higher than 50 $\mu\text{g/ml}$	AUC higher than 25 $\mu\text{g/ml}$	Total AUC
1 h, di	1051 mm^2	2426	5184
2 h, di	372	2382	5634

Table 3. AUC calculated by computed serum level

	AUC higher than 50 $\mu\text{g/ml}$	AUC higher than 25 $\mu\text{g/ml}$	Total AUC
1 h, di	20.1 $\mu\text{g/ml}\cdot\text{hr}$	51.6	120.1
2 h, di	18.0	68.5	150.5

みられなかった。25 $\mu\text{g/ml}$ に横線を引いて、25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の AUC を測定した結果も同様に有意差をみとめられなかった。50 $\mu\text{g/ml}$ 以上の AUC の測定では実測値では 1 時間点滴静注群が有意に大きかった。しかし薬動学的解析を応用して求めた理論値では両投与

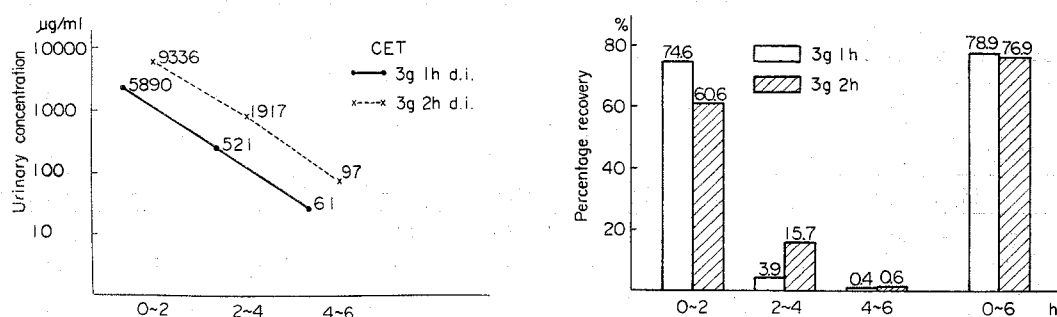


Fig. 4. Urinary excretion levels and recovery rate

Table 4. Urinary excretion of 3g of cephalothin by drip infusion

Dosage No.		0~2h	2~4h	4~6h	
CET 3 g d i 100 ml	1	Urine volume	365 ml	410	370
		Urinary level	8577.8 μg/ml	262.8	33.7
		Urinary excretion	3130.9 mg	107.7	12.5
		Urinary recovery	104.4 %	3.6	0.42
	2	Urine volume	550	195	120
		Urinary level	3420.0	567.5	94.2
		Urinary excretion	1881.0	110.7	11.3
		Urinary recovery	62.7	3.7	0.4
	3	Urine volume	300	185	255
		Urinary level	5672.3	733.5	56.4
		Urinary excretion	1701.7	135.7	14.4
		Urinary recovery	56.7	4.5	0.5
Mean±S.D.	Urinary level	5890.0±2585.8	521.3±238.7	61.4±30.6	
	Urinary recovery	74.6±26.0	3.9±0.5	0.4±0.1	

Table 5. Urinary excretion of 3g of cephalothin by drip infusion

Dosage No.		0~2h	2~4h	4~6h
CET 3 g d i 500 ml	4	Urine volume	190 ml	175
		Urinary level	11697.3 μg/ml	3599.0
		Urinary excretion	2222.5 mg	629.8
		Urinary recovery	74.1 %	21.0
	5	Urine volume	265	365
		Urinary level	4612.7	1583.8
		Urinary excretion	1222.4	578.1
		Urinary recovery	40.8	19.3
	6	Urine volume	172	365
		Urinary level	11697.3	567.5
		Urinary excretion	2011.9	207.1
		Urinary recovery	67.0	6.9
Mean±S.D.	Urinary level	9335.8±4090.3	1916.8±1542.9	
	Urinary recovery	60.6±17.5	15.7±7.7	

Table 6. Laboratory data

Dosage No.		Peripheral blood					Liver function				Renal function		
		RBC	WBC	Ht	Eosino.	GOT	GPT	Al-P	ZTT	TTT	BUN	Cr	
CET	1	before	455	6100	46	2	26	20	4.7	10.6	5.1	14.4	1.32
		after	434	5500	44.5	3	31	18	3.9	8.7	3.8	12.2	1.19
3 g d i	2	before	416	6600	44	6	30	20	6.6	7.1	5.1	15.7	1.24
		after	444	6400	45	6	33	25	6.2	6.7	4.0	14.1	1.27
100 ml	3	before	465	7200	46	5	26	31	6.9	9.4	3.1	24.1	1.33
		after	499	6000	48.7	3	21	40	7.3	5.6	1.2	12.5	1.2
CET	4	before	455	6100	46	2	31	17	6.5	7.7	2.7	13.8	1.4
		after	466	5800	47.5	1	29	17	6.4	7.4	3.7	15.4	1.24
3 g d i	5	before	450	6700	41.9	—	18	21	10.4	5.4	0.6	15.0	1.2
		after	486	7800	46.6	2	20	26	13.1	5.8	0.8	13.5	1.4
500 ml	6	before	478	6400	47	1	31	18	5.3	6.4	3.5	13.4	1.31
		after	428	5400	43.5	1	22	11	4.2	6.0	1.9	14.6	1.32

群間に有意差をみとめなかった。

4. 尿中濃度ならびに尿中排泄

尿中排泄の成績を Fig. 4, Table 4, 5 に示した。1 時間点滴静注群における 3 例の平均値では 2 時間までの尿中排泄量は 2237.9mg, 2 時間までの尿中回収率は 74.6% (74.6 ± 26.0) であり, 尿中濃度の平均値は $5890 \mu\text{g/ml}$ (5890 ± 2585.8) に達した。2～4 時間, 4～6 時間では尿中濃度, 尿中排泄量も減少し, 6 時間までの尿中回収率は 78.9% であった。

2 時間点滴静注群では 2 時間までの尿中排泄量は 3 例平均で 1818.9 mg, 尿中回収率は 60.6% (60.6 ± 17.5), 尿中濃度の平均値は $9335.8 \mu\text{g/ml}$ (9335.8 ± 4090.3) に達し, 6 時間までの尿中回収率は 76.9% であった。

5. 臨床検査成績

CET 3g を点滴静注した健康成人 6 名について, 投与後 1 週間の末梢血所見, 肝腎機能検査成績を検討したが, 赤血球数, 白血球数, Ht, 好酸球に異常値の出現はみとめられなかった。GOT, GPT, Al-P, ZTT, TTT, BUN, クレアチニンについても投与後正常範囲において多少の増減をみたものの, 異常値の出現はみとめられなかった (Table 6)。

考 察

一定量の抗生剤を点滴静注によって, 一定時間内に投与し終るには細心の注意が払われなければならない⁹⁾。静注針を用いた場合 1 滴が 0.05 ml とすると 100 ml を 1 時間で点滴静注し終るには 1 分間 32 滴, 500 ml を 2 時間で点滴静注し終るには 1 分間 85 滴に調整しなければならない。本実験では 1 時間点滴静注の場合には時間の経過につれて滴数を減ずる調整を,

2 時間点滴静注の際にはむしろ後半, 滴数を増す調整が必要であった。しかし 6 例とも 1 分間の誤差で点滴静注を終了しえた。

尿路感染症から分離されるグラム陰性桿菌の頻度は増加しているが^{4,10)}, これらグラム陰性桿菌のうち CET が有効と考えられる菌種は *E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus mirabilis* である¹¹⁾。しかし複雑性尿路感染症から分離される *E. coli* にたいする CET の MIC のピークは, $10^6/\text{ml}$ 接種で $12.5 \mu\text{g/ml}$ ⁵⁾, $10^8/\text{ml}$ 接種で $50 \mu\text{g/ml}$ ^{5,6)} となっており, 感受性の低下は否定できない。他科領域から分離された *E. coli* にたいする CET の MIC のピークは $10^6/\text{ml}$ 接種で $6.25 \mu\text{g/ml}$, $10^8/\text{ml}$ 接種で $25 \mu\text{g/ml}$ となっており¹²⁾, ほぼ同様の傾向と思われる。現在 cephamycin 系抗生物質^{12,13)}, その他の新しい cephalosporin 系抗生物質の開発が急速におこなわれており, これらはインドール陽性 *Proteus*, *Serratia*, 緑膿菌などにも優れた抗菌力をもっている。しかし現時点で日常臨床に供せられている cephalosporin 剤は CET または CEZ と比較して格段に優れているものはない。したがって第 1 線の医療機関では cephalosporin 剤としては最初に開発された CET が現在十分に慣用されているのは事実である。CET は腎機能に対する安全性の点から腎機能障害例にもかなり大量投与がおこなわれている³⁾。一方難治性と考えられる感染症にたいしても大量投与が試みられている¹⁴⁾。このことは CET は安全であるけれども現在では抗生剤としての切れ味すなわち MIC と臨床効果の関係が今 1 つシャープでないということになる。尿路感染症とくに腎盂腎炎, 膀胱炎の治療においては抗生剤の血中濃度は必ずしも治療効果に大きな影響を与えず, 尿中濃度, 腎組織内濃度が治療効果を推測

する場合のよい指標となる^{15,17)}。実験的腎盂腎炎における化学療法の検討では、*E. coli* による感染では尿中濃度が MIC の 6~10 倍以上に達すれば十分な治療効果が得られ¹⁶⁾、緑膿菌感染では患側腎盂尿中濃度が MIC の 2 倍以上、患腎組織内濃度が MIC の数倍以上に達した場合には十分な治療効果が得られた¹⁷⁾。偏側性の腎盂腎炎の場合には、正常腎からの抗生剤排泄が促進するので、患腎組織内濃度を高めるためには大量投与が必要になるものと思われる。一方腎盂腎炎腎は正常腎に比べて抗生剤は入り難いが、一旦組織内に達した抗生剤の排泄が不良のために長時間腎組織内濃度は保たれる¹⁷⁾。

この実験結果からわれわれは腎盂腎炎の治療にあたっては、少量頻回投与よりも 1 日 2 回投与でも 1 回投与量を増す方が臨床効果はよいと考えている。一定量の CET を時間を変えて点滴静注した場合、点滴静注時間が短い程、高い血清中濃度ピークが得られる¹⁸⁾。また溶解液量を一定にした場合には血清中濃度は、dose response がみとめられる⁹⁾。今回の実験結果は当然のことながら CET 3g を 100 ml に溶解し 1 時間で点滴静注した方が、500 ml に溶解して 2 時間で点滴静注した場合よりも高い血清中濃度のピークが得られた。したがってより高い血清中濃度によって臨床効果を期待する場合には CET 3g を生理食塩水 100 ml に溶解して 1 時間で点滴静注する方が有利といえる。実際に MIC 25 µg/ml, 50 µg/ml の細菌による感染を想定して実測から AUC を求めた場合には、50 µg/ml 以上の AUC では 1 時間点滴静注群の方が有意差をもって大きかった。

抗生剤の血中濃度曲線の理論値の計算で現在広く利用されている model は open model system である。one and two compartment open model system による理論値と実測値はよく一致しうることが示されている¹⁹⁾。しかし今回の測定では 1 時間点滴静注群ではやや不一致を示し、実測値の方がやや高い血清中濃度のピークが得られた。これは生体における抗生剤の elimination constant の個人差の影響と、点滴スピードの調整の仕方に原因が求められるものと思われた。

CET 3g 点滴静注の尿中排泄はすこぶる良好であり、6 時間までの回収率は 1 時間、2 時間点滴静注群でそれぞれ 78.9%, 76.9% であり有意差はみとめられなかった。2 時間までの尿中回収率は 1 時間点滴静注群が高かったが、いずれも 5,000 µg/ml 以上の高い尿中濃度が得られ、尿路感染症治療に有用であることを示唆した。

MIC の小さい、吸収・排泄のよい cephalosporin

剤が感染症治療に供せられるようになるまでは、既存の抗生剤の大量使用はやむをえぬ現状であり、安全性という点からは CET は使用されるべき抗生剤の 1 つであると考えられる。

ま と め

1. 健康成人 volunteer 6 例を 2 群にわけ、CET (注射用トリセロシン) 3g を 1 方は 100 ml の生理食塩水に溶解して 1 時間、他方は 500 ml の生理食塩水に溶解して 2 時間かけて点滴静注した。

2. 血清中濃度のピークは 1 時間点滴静注群の方が高かったが、AUC は両群の間に有意差はなかった。理論値では有意差はみられなかったが 50 µg/ml における AUC は実測値で 1 時間点滴静注群の方が有意に大きかった。

3. 6 時間までの尿中回収率はそれぞれ 78.9%, 76.9% で両群に有意差はみられなかったが、2 時間までの回収率は 1 時間点滴静注群の方が高かった。2 時間までの尿中濃度は平均値で両群とも 5000 µg/ml 以上の高値を示し、尿路感染症治療に有用であることが示唆された。

4. 6 例の volunteer では副作用の発現はみられず、投与前後におこなった末梢血検査、血液生化学的検査でも異常値は出現しなかった。

文 献

- 1) Chaurette, R. R. et al.: Chemistry of Cephalosporin antibiotics. II. Preparation of a new class of antibiotics and the relation of structure to activity. *J. Am. Chem. Soc.*, **84**: 3401~3402, 1962.
- 2) 第 13 回日本化学療法学会 シンポジウム：合成 Cephalosporin C について。 *Chemotherapy*, **14**: 199~208, 1966.
- 3) 山作房之輔・ほか：腎機能障害患者に対する Cephalothin の大量療法。 *Chemotherapy*, **21**: 1845~1850, 1973.
- 4) 大越正秋・河村信夫・岡田敬司・田崎 寛：最近のグラム陰性桿菌に関する統計。 *Chemotherapy*, **25**: 480~491, 1977.
- 5) 大川光央・ほか：尿路性器感染症患者尿中分離菌の薬剤感受性の最近の動向。 *泌尿紀要*, **23**: 493~507, 1977.
- 6) 大井好忠・ほか：Cephapirin の基礎的臨床的検討。 *西日泌尿*, **36**: 110~114, 1974.
- 7) 上田 泰・ほか：化学療法における薬剤の大量使

- 用にかんする研究—体内動態について, *Chemotherapy*, **21**: 611, 1973.
- 8) 石神襄次・ほか：難治性尿路感染症に対するリラシリンの応用, *日本臨床* 4 月号別冊, 189~195, 1976.
- 9) 深谷一太・ほか：Cephalothin の吸収, 排泄, 臓器内濃度 (1). Volunteer および動物における成績. *最新医学*, **29**: 838~844, 1974.
- 10) 大井好忠：尿路感染菌とその病原性, *西日泌尿*, **33**: 140~145, 1971.
- 11) Weinstein, L., and Kaplan, K.: The Cephalosporins, Microbiological, Chemical, and Pharmacological Properties and Use in Chemotherapy of Infection. *Ann. Int. Med.*, **72**: 729~739, 1970.
- 12) 故中沢昭三・ほか：新セファマイシン抗生物質 Cefoxitin に関する細菌学的研究, *Chemotherapy*, **26**(S-1): 41~63, 1978.
- 13) 大井好忠・ほか：尿路感染症における Cefoxitin の基礎的臨床的検討, *Chemotherapy*, **26**(S-1): 592~599, 1978.
- 14) 藤井千穂・ほか：重度外傷患者に対する Cephalothin の大量使用経験, *外科治療*, **30**: 445~454, 1974.
- 15) 大井好忠：尿路感染症, 新薬物療法の実際, アサヒメディカル, 東京, p. 560~565, 1978.
- 16) 角田和之：実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究, *泌尿紀要*, **19**: 931~962, 1973.
- 17) 川皇尚志：緑膿菌性腎盂腎炎の化学療法に関する実験的研究, *Chemotherapy*, **25**: 2371~2386, 1977.
- 18) 真下啓明・ほか：Cephalothin の吸収, 排泄, 臓器内濃度 (2). 多施設患者での血中濃度 (集計成績) *最新医学*, **29**: 845~849, 1974.
- 19) 滝本昌俊・吉岡 一：抗生物質の pharmacokinetics について (第 1 報) 筋注時の pharmacokinetics, *Chemotherapy*, **24**: 1585~1591, 1976.

(1978年11月15日迅速掲載受付)